

ORIGINAL

Variabilidad circadiana de la efectividad de la técnica de reperfusión y del pronóstico del infarto de miocardio con elevación del ST tratado mediante angioplastia primaria

María Cristina Barneto Valero¹, José Ramón Garmendia Leiza², Daniel Bautista Encarnación³, Juan Vicente Benéit Montesinos⁴, Antonio Fernández Ortiz^{5,6}, Aida Suárez Barrientos³, José Luis García Klepzig⁵, Cristina Fernández Pérez⁵, María Dolores Aguilar García⁷, Borja Ibáñez⁸

Objetivo. Estudiar la presencia de un patrón de variabilidad circadiana en la efectividad del tratamiento con angioplastia coronaria transluminal percutánea (ACTPp) del infarto agudo de miocardio con elevación del segmento ST (IAMCEST), así como su relación con la extensión del infarto y la presencia de complicaciones intrahospitalarias.

Método. Estudio observacional de cohortes retrospectivo que incluyó a pacientes con IAMCEST tratados con ACTPp en un hospital terciario universitario entre marzo 2003 y agosto 2009. La variable de estudio fue la hora de inicio de los síntomas del IAMCEST, agrupando en periodos de riesgo cronobiológico de 6 horas. La variable de resultado principal fue la efectividad de ACTPp. Las variables de resultado secundarias fueron la extensión del infarto y la presencia de complicaciones intrahospitalarias.

Resultados. Se incluyeron 522 pacientes con una edad media de 62,3 (DE 13,6) años, de los cuales 404 (77,4%) fueron hombres. La franja horaria entre las 6-12 h fue la que presentó una mayor frecuencia de IAMCEST tratado con ACTPp (201 casos, 38,5%) ($p < 0,001$). Del total, 122 casos (23,4%) mostraron una ACTPp no efectiva. La franja horaria de 6-12 h fue un factor independiente de ACTPp no efectiva (OR 1,79; IC95% 1,09-2,94; $p = 0,012$). Además, se asoció con la extensión del infarto, aunque no con la presencia de complicaciones durante el ingreso hospitalario.

Conclusiones. La hora de inicio de infarto de miocardio, en la franja de 6-12 h, es un predictor independiente de ACTPp no efectiva y de una mayor extensión del infarto, pero no de complicaciones intrahospitalarias.

Palabras clave: Infarto de miocardio. Ritmo circadiano. Angioplastia primaria. Efectividad.

Circadian variation in the effectiveness of reperfusion therapy in ST-segment elevation myocardial infarction treated with primary angioplasty and circadian associations with prognosis

Objectives. To explore circadian variation in the effectiveness of percutaneous transluminal coronary angioplasty (PTCA) to treat ST-elevation myocardial infarction (STEMI) To explore the effects of circadian variation on infarct extension and in-hospital complications.

Methods. Observational retrospective cohort study including patients with PTCA-treated STEMI in a tertiary care university hospital between March 2003 and August 2009. The independent variable of interest was the time of onset of STEMI symptoms, grouped in 6-hour time frames. The main outcome variable was PTCA effectiveness. Secondary outcome variables were infarct extension and the presence of in-hospital complications.

Results. A total of 522 patients records were studied. The mean (SD) age was 62.3 (13.6) years and 404 (77.4%) were men. The largest proportion of PTCA-treated STEMI cases first experienced symptoms between 6 AM and 12 PM (201 cases, 38.5%) ($P < .001$). PTCA was ineffective in 122 (23.4%). The 6 AM to 12 PM time frame was an independent predictor of PTCA ineffectiveness (odds ratio, 1.79; 95% CI, 1.09–2.94; $P = .012$). Onset in this interval was also associated with infarct extension but not with in-hospital complications.

Conclusions. A time of onset of STEMI between 6 AM and 12 PM predicts the ineffectiveness of PTCA and greater infarct extension but not in-hospital complications.

Keywords: Myocardial infarction. Circadian rhythm. Primary angioplasty. Effectiveness.

Introducción

Numerosos estudios han mostrado la presencia de variabilidad circadiana a la hora de presentación del infarto agudo de miocardio (IAM)¹⁻¹². Entre las posibles causas, se

ha documentado la disfunción endotelial, que aparece en las primeras horas de la mañana y en las fases tempranas de la enfermedad coronaria, y que actuaría como determinante del aumento de la actividad protrombótica y vasoconstrictora^{3,4}. Este mecanismo se produce en un con-

Filiación de los autores:

¹SAMUR-PC, Madrid, España.
²Complejo Asistencial Universitario de Palencia, Palencia, España. GIR Laboratorio de Procesado de Imagen, Universidad de Valladolid, Valladolid, España.
³Hospital Clínico San Carlos, Madrid, España.
⁴Universidad Complutense de Madrid, Madrid, España.
⁵Hospital Clínico San Carlos, Madrid, España.
⁶Centro Nacional de Investigaciones Cardiovasculares Carlos III (CNIC), Madrid, España.
⁷EAP Aguilar del Campo, Palencia, España.
⁸Centro Nacional de Investigaciones Cardiovasculares Carlos III (CNIC), IIS Fundación Jiménez Díaz, Madrid, España.

Contribución de los autores: Todos los autores han confirmado su autoría en el documento de responsabilidades del autor, acuerdo de publicación y cesión de derechos a EMERGENCIAS.

Autor para correspondencia:

María Cristina Barneto Valero
 SAMUR-PC
 Ronda de las Provincias, s/n
 28011 Madrid, España

Correo electrónico:
 crisbarneto@hotmail.com

Información del artículo:

Recibido: 23-2-2016
 Aceptado: 14-7-2016
 Online: 9-9-2016

Editor responsable:

Francisco Javier Martín Sánchez,
 MD, PhD.

texto de sinergia con otros procesos circadianos endógenos, como la secreción neurohormonal y los mediadores metabólicos e inflamatorios, y también exógenos, como el ciclo vigilia-sueño, que contribuyen de forma determinante a una mayor incidencia y extensión del IAM¹⁻¹⁹.

En esta misma línea argumental, el presente estudio pretende analizar la importancia de la cronobiología, no solo en cuanto a incidencia y/o extensión del infarto de miocardio, sino que aborda la hipótesis sobre la variabilidad circadiana en la efectividad del tratamiento. La angioplastia primaria (ACTPp), definida como intervención coronaria percutánea urgente, en el contexto del infarto agudo con elevación del segmento ST (IAMCEST) sin tratamiento fibrinolítico previo, es considerada como la estrategia de reperfusión coronaria de elección, siempre que se realice sin demora excesiva (< 120 minutos desde el diagnóstico de IAMCEST), por personal experto y en un centro con programa de ACTPp con un volumen adecuado de procedimientos²⁰⁻²². Estudios previos han mostrado una mayor tromborresistencia a la terapia fibrinolítica entre las 6-12 horas de la mañana^{11,13,14}, pero existe escasa evidencia sobre la revascularización coronaria con ACTPp. Por tanto, el objetivo fue estudiar el efecto circadiano en la efectividad del tratamiento con ACTPp del IAMCEST, así como en su extensión y en presencia de complicaciones durante la hospitalización.

Método

Estudio observacional de cohortes retrospectivo que incluyó pacientes con IAMCEST tratados con ACTPp en un hospital terciario universitario entre marzo 2003 y agosto 2009. El estudio fue aprobado por el Instituto Cardiovascular del Hospital Clínico San Carlos (HCAC) y el Comité de Ética en Investigación de dicho centro. El área sanitaria del HCSC tiene una población de referencia de 363.532 habitantes y la disponibilidad de cardiología intervencionista 24 horas al día los 7 días de la semana. Se incluyeron pacientes diagnosticados de IAMCEST, según criterios de la American College of Cardiology Foundation y adoptados por la Organización Mundial de la Salud (OMS)²², que fueron tratados mediante ACTPp, tras visualizar en la coronariografía una oclusión de la arteria epicárdica implicada con lesión total o subtotal. Se excluyeron todos aquellos casos en los que se descartó IAMCEST tras la realización de pruebas complementarias, los tratados con estrategias terapéuticas diferentes a la ACTPp, así como aquellos que tenían datos clínicos incompletos o no se disponía de acceso al archivo de imagen de la coronariografía. Se consideró ACTPp al tratamiento inicial de reperfusión coronaria, mediante balón y *stents* convencionales, realizado en las primeras 24 horas de los síntomas de pacientes con IAMCEST, bajo tratamiento farmacológico previo estandarizado [ácido acetilsalicílico (AAS) 300 mg más clopidogrel 600 mg y más heparina no fraccionada 100 mg/kg peso]²⁰⁻²².

La recogida de datos se realizó por 2 investigadores independientes, un residente de cardiología y un *urgenciólogo*, a partir de la historia clínica hospitalaria y de la repro-

ducción de la coronariografía. La variable clasificadora del estudio fue la hora del día de inicio de los síntomas de IAM registrada en la historia clínica hospitalaria, dividida en periodos de 6 horas (0-6 h, 6-12 h, 12-18 h, 18-24 h). La variable de resultado principal fue la efectividad de la ACTPp, definida según un flujo de reperfusión coronaria TIMI 3 y un índice de flujo coronario TIMI Frame Count corregido (TFCC) < 18 frame/segundo²³⁻²⁶. Las variables de resultado secundarias fueron la extensión del infarto estimada con las concentraciones pico de biomarcadores enzimáticos séricos [creatina quinasa (CK), creatina quinasa isoenzima MB (CK MB) y troponina I (TNI)] medidos cada 4 horas desde la admisión del paciente hasta su descenso y las complicaciones tras el infarto ocurridas durante la hospitalización [fallecimiento, fibrilación ventricular (FV), asistolia, y reinfarto mediante la constatación, tras las primeras 24 horas de evolución del infarto, de una nueva elevación enzimática asociada o no a dolor torácico y/o cambios electrocardiográficos], *shock* cardiogénico (cuadro clínico de presión arterial sistólica \leq 90 mmHg con signos de hipoperfusión tisular atribuibles al infarto), edema agudo de pulmón, fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI \leq 50) y clasificación Killip-Kimball (Killip > 2). Se recogieron las variables independientes que podrían tener efecto en las variables resultado, como los datos demográficos (edad y sexo), los factores de riesgo cardiovascular [hipertensión arterial (HTA), dislipemia, tabaquismo, diabetes mellitus (DM), cardiopatía isquémica previa], el tiempo de evolución de infarto desde el comienzo de los síntomas del infarto hasta la ACTPp agrupados en tiempos de evolución óptimos de indicación de ACTPp (120 minutos), la arteria coronaria responsable del infarto (descendente anterior, coronaria derecha, circunfleja), y los fármacos administrados en la fase aguda del infarto y/o durante la ACTPp (antiagregantes, anticoagulantes, inhibidores de los receptores plaquetarios IIb/IIIa, antiarrítmicos, nitratos, betabloqueantes adrenérgicos (BB), inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA), estatinas y/o aminas vasoactivas).

Para la descripción de las variables cualitativas se utilizaron frecuencias absolutas y relativas, y para las cuantitativas, la media y desviación estándar (DE) o la mediana y rango intercuartil (RIC) en función de si cumplían los principios de normalidad. Todas las comparaciones se realizaron mediante la prueba de ji cuadrado para las variables categóricas y el análisis de la varianza (ANOVA) para las variables continuas paramétricas o prueba de suma de rangos de Wilcoxon para no paramétricas. También se calculó la *odds ratio* (OR) y su intervalo de confianza (IC) al 95% cruda y ajustada para las variables relacionadas con la efectividad de la ACTPp, la extensión del infarto y la presencia de complicaciones. Se consideró que las diferencias eran estadísticamente significativas cuando el valor de p era inferior a 0,05 o cuando el IC 95% de la OR no incluía el valor 1. Los paquetes estadísticos utilizados fueron el SPSS 19.0 y STATA 11.0.

Resultados

De los 600 pacientes con IAMCEST tratados con ACTPp, se incluyeron finalmente 522 casos. Se excluyeron

6 casos por descartarse el diagnóstico de IAMCEST y 72 por no disponer de la coronariografía. La edad media fue de 62,3 (DE 13,6) años, de los cuales 404 (77,4%) fueron hombres. La Tabla 1 muestra las características de los pacientes incluidos en el estudio. La franja horaria entre las 6-12 h es la que presentó una mayor frecuencia de IAMCEST tratado con ACTP (201 casos, 38,5%), siendo la diferencia estadísticamente significativa respecto al resto de tramos horarios ($p < 0,001$). La Tabla 2 refleja la comparación de las características según las franjas de 6 horas. Se observaron diferencias estadísticamente significativas en la frecuencia de HTA ($p = 0,030$), DM ($p = 0,020$) y el tiempo de evolución del infarto ($p < 0,001$). No se encontraron diferencias, según el tipo de arteria coronaria implicada, el número de vasos afectados, ni los fármacos

Tabla 1. Características generales de la población de estudio

	N = 522 n (%)
Demográficos	
Edad media (años) [media (DE)]	62,3 (13,6)
Sexo masculino	404 (77,4)
Antecedentes cardiovasculares	
Hipertensión arterial	247 (47,3)
Diabetes mellitus	116 (22,2)
Dislipemia	214 (41,0)
Fumador	268 (51,3)
Cardiopatía isquémica	11 (2,1)
Franja horaria de inicio de síntomas infarto	
0:01-6:00 h.	104 (19,9)
6:01-12:00 h.	201 (38,5)
12:01-18:00 h.	132 (25,3)
18:01-24:00 h.	85 (16,3)
Arteria coronaria principal afectada	
Descendente anterior	214 (40,9)
Coronaria derecha	241 (46,1)
Circunfleja	67 (12,8)
Número de arterias coronarias afectadas	
Ninguna arteria coronaria	27 (1,9)
1 arteria coronaria	298 (59,1)
2 arterias coronarias	126 (25,0)
3 arterias coronarias	71 (14,0)
Tratamiento con stent	
ACTPp efectiva (TIMI 3 y TFCc < 18)	400 (76,6)
Fármacos previos o durante la coronariografía	
Antiagregante	504 (96,5)
Anticoagulante	522 (100)
Inhibidor receptores plaquetarios IIb/IIIa	284 (54,4)
Nitroglicerina	259 (49,6)
Betabloqueantes	390 (74,7)
Aminas vasopresoras	22 (4,9)
Amiodarona	17 (3,2)
Complicaciones intrahospitalarias tras el infarto	
Fallecimientos	33 (6,3)
Reinfarto	6 (1,1)
Shock cardiogénico	35 (6,7)
Edema agudo de pulmón	26 (4,9)
Disfunción del ventrículo izquierdo (FEVI \leq 50)	245 (47,2)
KILLIP < 2	356 (68,1)
Fibrilación ventricular	45 (8,6)
Asistolia	8 (1,5)
Biomarcadores enzimáticos [mediana (RIC)]	
CPK pico UI/L	1.832 (953-3.129)
CPK MB pico UI/L	138 (64-232)
Troponina I pico UI/L	61 (30-132)

*DE: desviación estándar; RIC: rango intercuartil; ACTPp: angioplastia coronaria transluminal percutánea primaria; i TIMI: Thrombolysis in Myocardial Infarction; TFCc: TIMI FRAME COUNT corregido; FEVI: fracción eyección ventrículo izquierdo; CPK: creatina quinasa.

utilizados durante o tras coronariografía, entre los distintos tramos horarios estudiados. En cuanto a la efectividad de la ACTPp, 122 casos (23,4%) tuvieron una ACTPp no efectiva. La hora del día de inicio de síntomas de infarto de miocardio se relacionó significativamente con la efectividad de la ACTPp ($p = 0,019$), siendo la franja horaria de riesgo cronobiológico de 6-12 h la que se mostró como un factor predictivo independiente de ACTPp no efectiva, respecto al resto de franjas horarias (OR 1,8; IC95% 1,1-2,9; $p = 0,012$) (Tabla 3). En lo que respecta al pronóstico del infarto de miocardio, la franja de 6-12 h se mostró como un factor independiente asociado con la mayor extensión del infarto de miocardio, aunque no con la presencia de complicaciones intrahospitalarias respecto al resto de franjas horarias (Tablas 2 y 4).

Discusión

Este estudio muestra, al igual que ocurría con la terapia trombolítica^{11,13,14}, un patrón de variabilidad circadiana en la efectividad de la ACTPp, siendo la hora de infarto de miocardio comprendida entre las 6-12 h la que se muestra como un factor predictor de ACTPp no efectiva respecto al resto de franjas horarias. Esta tromborresistencia matinal, entre las 6-12 h, podría explicarse por la presencia de mecanismos fisiopatológicos, como el aumento matinal de concentraciones plasmáticas de inhibidor del activador del plasminógeno tipo 1 (PAI-1), trombina, y factores de coagulación, agregación y adhesión plaquetaria, respecto al resto de horas del día^{1,2,4,10-12,14}. Estos fenómenos contribuyen a un estado de hipercoagulabilidad e hipofibrinólisis matinal, asociándose una mayor incidencia de eventos tromboticos y un estado de tromborresistencia sobre las estrategias terapéuticas de revascularización coronaria.

Respecto a las características clínico-epidemiológicas de nuestra población, el perfil demográfico fue muy similar al que describe la mayoría de estudios^{10,16,17,27,28}. Se documentó una mayor prevalencia de factores de riesgo cardiovascular y cardiopatía previa y una mayor proporción de infarto anterior en este periodo respecto al resto de franjas horarias. Esto contrasta con otros estudios que han documentado mayor frecuencia en la franja horaria de 0-6 h, coincidiendo con una mayor extensión, complicaciones y mortalidad del infarto^{4-6,9,10,16,17,27}.

En el presente estudio nos encontramos con una cortapisa importante, ya que son escasos los estudios previos que hayan analizado el impacto de la cronobiología en la efectividad de la ACTPp. Por similitudes, aunque en un análisis secundario y con metodología diferente, Lairez *et al.*²⁹ comunicaron la influencia del ritmo circadiano biológico en los resultados de ACTPp, al comparar el riesgo de mortalidad en función de días laborales, fines de semanas y noches. Domínguez *et al.*¹⁹ comenzaron una línea de investigación sobre el impacto de la cronobiología y la melatonina en los pacientes con IAMCEST sometidos a ACTPp y documentaron que la melatonina actuaría como agente cardioprotector frente a la lesión isquémica y podría influir en la reperfusión, tamaño y remodelación del infarto.

En cuanto al impacto de la hora del día sobre el pro-

Tabla 2. Comparación de las características según franjas horarias

	Hora de inicio del síntoma				p
	0:01-6:00 h N = 104 n (%)	6:01-12:00 h N = 201 n (%)	12:01-18:00 h N = 132 n (%)	18:01-24:00 h N = 85 n (%)	
Demográficos					
Edad ≥ 70 años	29 (27,9)	79 (39,3)	52 (39,4)	21 (24,7)	0,121
Sexo masculino	86 (82,7)	153 (76,1)	98 (74,2)	67 (78,8)	0,263
Tiempo evolución infarto (min) [Mediana (RIC)]	240 (80-1.110)	210 (119-990)	180 (120-660)	210 (450-870)	<0,001
Antecedentes cardiovasculares					
Cardiopatía isquémica	2 (2,0)	4 (4,8)	1 (0,8)	4 (2,0)	0,252
Hipertensión arterial	43 (41,3)	115 (57,2)	57 (43,2)	32 (37,6)	0,030
Diabetes mellitus	20 (19,2)	54 (26,9)	28 (21,2)	14 (16,5)	0,020
Dislipemia	40 (38,5)	79 (39,3)	60 (45,5)	35 (41,2)	0,376
Fumador	53 (49,0)	96 (52,2)	69 (47,7)	50 (41,2)	0,204
Arteria coronaria principal afectada					
Descendente anterior	44 (42,3)	92 (46,0)	48 (36,6)	30 (35,3)	0,271
Coronaria derecha	47 (45,2)	90 (45,0)	65 (49,6)	39 (44,7)	0,754
Circunfleja	13 (12,5)	19 (9,5)	18 (13,7)	17 (20,0)	0,143
Nº de arterias coronarias afectadas					
1 arteria coronaria	63 (62,4)	108 (56,3)	80 (62,5)	47 (56,6)	0,403
2 arterias coronarias	21 (20,8)	54 (28,1)	28 (21,9)	23 (27,7)	0,349
3 arterias coronarias	17 (16,8)	26 (13,5)	16 (12,5)	12 (14,5)	0,168
Tratamiento con <i>stent</i>	11 (10,6)	18 (9,0)	14 (10,7)	10 (11,8)	0,761
ACTPp efectiva (TIMI 3 y TFCc < 18)	81 (77,9)	145 (72,1)	107 (81,1)	67 (78,8)	0,019
Tratamiento farmacológico					
Antiagregante	102 (98,1)	194 (96,5)	125 (94,7)	83 (97,6)	0,298
Anticoagulante	104 (100,0)	201 (100,0)	132 (100,0)	85 (100,0)	0,460
Inhibidor receptor plaquetario IIb/IIIa	55 (52,9)	108 (53,7)	68 (51,5)	53 (62,4)	0,263
Nitroglicerina	48 (46,2)	92 (45,8)	79 (59,8)	40 (47,1)	0,512
Betabloqueantes	80 (76,9)	152 (75,6)	94 (71,2)	64 (75,3)	0,747
Aminas vasopresoras	4 (4,5)	8 (4,7)	5 (4,3)	5 (7,2)	0,125
Amiodarona	4 (3,8)	7 (3,5)	4 (3,0)	2 (2,4)	0,937
Complicaciones intrahospitalarias tras el infarto					
Fallecimientos	8 (7,7)	12 (6,0)	6 (4,5)	7 (8,2)	0,741
Reinfarto	1 (1,0)	3 (1,5)	2 (1,5)	0 (0,0)	0,655
Shock cardiogénico	8 (7,7)	15 (7,5)	4 (3,0)	8 (9,4)	0,176
Edema agudo de pulmón	7 (6,7)	8 (4,0)	5 (3,8)	6 (7,1)	0,497
Disfunción ventrículo izquierdo (FEVI ≤ 50)	57 (54,8)	104 (53,5)	47 (35,9)	37 (43,5)	0,121
KILLIP < 2	71 (69,6)	130 (65,7)	94 (71,8)	61 (72,6)	0,651
Fibrilación ventricular	8 (7,7)	22 (10,9)	9 (6,8)	6 (7,1)	0,712
Asistolia	1 (1,0)	5 (2,5)	1 (0,8)	1 (1,2)	0,441
Biomarcadores [mediana (RIC)]					
CPK pico UI/L	1.791 (1.336-3.959)	1.950 (637-4.470)	1.725 (2.504-3.430)	1.832 (204-4.800)	0,010
CPK MB pico UI/L	120 (140-487)	161 (39-668)	143 (214-118)	123 (268-196)	0,028
Troponina I pico UI/L	52,4 (86-247)	70,9 (11-219)	60,4 (72-148)	55,5 (8-490)	0,010

TDEH: tiempo de estancia hospitalaria; NYHA: New York Heart Association; FGe: filtrado glomerular; SCASEST: síndrome coronario agudo sin elevación del ST; UCE: unidad de corta estancia; CPK: creatina quinasa; RIC: rango intercuartil. Otros factores precipitantes distintos a infección, fibrilación auricular rápida, anemia, crisis hipertensiva, falta de cumplimiento al tratamiento o SCASEST.

nóstico del infarto en lo que respecta a la extensión y las complicaciones posteriores, existen actualmente dos líneas de investigación divergentes. Una de ellas, que parece la más válida por el tamaño de la población de estudio y la consistencia de los hallazgos, muestra un mayor tamaño de infarto (estimado únicamente por CPK pico), peores resultados clínicos (insuficiencia cardíaca y revascularización fallida) y mayor mortalidad en el periodo de transición sueño-vigilia (0-6 h) respecto al resto de franjas horarias^{4-6,9,16,17}. Sin embargo, en nuestro estudio observamos que la franja horaria de 6-12 h es la que se muestra como predictor independiente de mayor extensión de infarto, estimada por CPK pico, CPKmb y troponina I. Estos resultados son coincidentes con otros estudios que muestran una mayor incidencia y tamaño del infarto en la franja horaria de 6-12 h^{2,3,10-12}. Es necesario reseñar que nuestro estudio fue realizado en el mismo centro sanitario que el de Suárez *et al.*¹⁰, y aunque

con metodologías diferentes, la conclusión de mayor extensión de infarto en la franja horaria de 6-12 h es coincidente. Estas discrepancias de resultados en las franjas horarias podrían explicarse por la prevalencia de pacientes con DM, HTA, tabaquismo y cardiopatía previa e infarto de localización anterior en la franja horaria de 6-12 h que encontramos en nuestra serie de casos, a diferencia de los observados por Seneviratna *et al.*⁹, Fournier *et al.*^{5,16} y Mahmoud *et al.*¹⁷ que describen mayor prevalencia de dichos factores en la franja horaria de 0-6 h. Se puede inferir que estas divergencias no dependa tanto de la franja horaria de comienzo de infarto, sino de otros factores "constitucionales y no temporales", como factores de riesgo cardiovascular modificables, arteria coronaria implicada (arteria descendente anterior) y función ventricular tras el infarto (insuficiencia cardíaca y/o edema agudo de pulmón), cuya distribución e impacto en las diferentes franjas horarias podría ser determinante

Tabla 3. Medidas de efecto crudas y ajustadas respecto a angioplastia coronaria transluminal percutánea primaria (ACTPp) no efectiva

Variable	Angioplastia primaria % (efectiva/total)	OR (IC 95%) cruda	OR (IC 95%) ajustada
Demográficos			
Edad ≥ 70 años	71,2 (129/181)	1,56 (1,03-2,36)	1,06 (0,63-1,78)
Sexo masculino	77,2 (312/404)	1,15 (0,71-1,85)	1,06 (0,59-1,96)
Antecedentes cardiovasculares			
Cardiopatía isquémica	68,2 (56/82)	1,36 (0,15-3,43)	2,08 (0,26-16,68)
Hipertensión arterial	73,6 (182/247)	1,36 (0,91-2,05)	1,07 (0,57-1,53)
Diabetes mellitus	68,9 (80/116)	1,67 (1,05-2,65)	1,83 (1,07-3,11)
Dislipemia	76,1 (163/214)	1,04 (0,69-1,57)	1,03 (0,60-1,59)
Fumador	77,9 (209/268)	1,16 (0,77-1,75)	1,19 (0,68-2,09)
Franja horaria de inicio de infarto (6 h)			
0:01-6:00 h	22,1 (28/121)	1,09 (0,65-1,82)	1,17 (0,59-2,31)
6:01-12:00 h	27,9 (51/184)	2,34 (1,06-1,95)	1,79 (1,09-2,94)
12:01-18:00 h	18,9 (25/132)	1,41 (0,86-2,31)	1,07 (0,55-2,08)
18:01-24:00 h	21,2 (18/85)	1,16 (0,66-2,04)	1,31 (0,36-1,59)
Franja horaria de inicio de infarto (12 h)			
0:01-12:00 h	74,1 (226/305)	2,01 (1,02-2,38)	1,23 (0,62-2,40)
Tiempo evolución infarto (dolor torácico-angioplastia)			
30-120 min	13,9 (11/79)	1,96 (0,99-3,86)	1,03 (0,20-5,20)
121-360 min	25 (111/443)	1,14 (1,02-1,47)	2,64 (1,26-5,54)
Arteria coronaria principal afectada			
Descendente anterior	82,6 (176/213)	1,56 (1,03- 2,36)	1,87 (1,06-3,28)
Coronaria derecha	79,1 (190/240)	1,31 (0,50-1,14)	1,27 (0,89-2,28)
Circunfleja	79,1 (32/67)	4,60 (2,69-7,84)	5,69 (3,08-10,51)

Odds ratio (OR) e intervalos de confianza del 95% (IC95%) para la ACTPp no efectiva de cada una de las variables estudiadas, tanto en un análisis univariable (cruda) como multivariable (ajustada) por edad ≥ 70 años, antecedentes personales de diabetes mellitus e hipertensión arterial, tiempo de evolución del infarto > 120 minutos, arteria descendente anterior (DA) implicada en el infarto, arteria circunfleja (Cx) implicada en el infarto. ACTPp: Angioplastia coronaria transluminal percutánea primaria; TIMI: Thrombolysis in Myocardial Infarction; TFCC: TIMI FRAME COUNT corregido.

en la extensión del infarto. Todo esto determina nuevas líneas de investigación a explorar^{4-6,9,16,17,27,28}. En cuanto a las complicaciones tras el infarto durante la hospitalización, la hora de inicio del infarto no fue una variable predictiva de aumento de complicaciones en nuestro estudio, lo cual difiere de numerosos trabajos previos^{5-10,16-18,27,29,30}. Esta discrepancia podría atribuirse a las diferencias en cuanto a diseño metodológico.

En nuestro estudio encontramos una serie de limitaciones que han restringido la comparación de resultados con estudios similares precedentes. En primer lugar, son escasos los trabajos científicos publicados hasta el momento que estudien el impacto de la cronobiología en la efectividad de la ACTPp, analizando las franjas horarias de riesgo

cronobiológico. En segundo lugar, la variable resultado en nuestro estudio, ACTPp efectiva, ha sido definida según criterios cualitativos (flujo TIMI 3) y cuantitativos de flujo epicárdico (TFCC), siendo más objetiva, precisa y reproducible que el análisis únicamente cualitativo llevado a cabo en estudios previos^{6,17,19,26-28}. En lo que respecta al diseño del propio estudio, la variable inicio de los síntomas del infarto es una variable referida por el propio paciente y/o familiares acompañantes, y por tanto sujeta en todo caso a una carga subjetiva importante. Además, los datos sobre la farmacoterapia, se registraron como grupo farmacológico y de forma cualitativa, no pudiendo determinarse la influencia de distintos fármacos del mismo grupo ni de las dosis terapéuticas. La variabilidad circadiana observada,

Tabla 4. Pronóstico del infarto de miocardio (complicaciones y extensión postinfarto) según franjas de riesgo cronobiológico de 6 horas

Variable de resultado	0:01-6:00 h		6:01-12:00 h		12:01-18:00 h		18:01-24:00 h	
	OR (IC 95%) cruda	OR (IC 95%) ajustada						
Complicaciones intrahospitalarias tras el infarto								
Fallecimientos	1,3 (0,57-2,99)	1,9 (0,72-5,42)	1,1 (0,53-2,29)	1,0 (0,48-2,44)	1,5 (0,63-3,87)	2,3 (0,90-10,42)	1,4 (0,59-3,38)	2,1 (0,81-5,63)
Reinfarto	1,2 (0,14-10,79)	1,1 (0,13-10,23)	1,6 (0,32-8,03)	1,6 (0,31-8,34)	1,4 (0,26-8,20)	2,3 (0,98-10,48)	1,0 (0,94-1,02)	1,2 (0,24-7,72)
Shock	1,2 (0,53-2,74)	1,0 (0,39-3,02)	1,2 (0,60-2,42)	1,2 (0,68-2,67)	2,7 (0,95-7,98)	1,6 (0,29-9,17)	1,5 (0,69-3,60)	1,9 (0,81-4,70)
Edema agudo de pulmón	1,5 (0,62-3,70)	1,9 (0,71-5,26)	1,4 (0,61-3,30)	1,6 (0,65-3,94)	1,4 (0,53-3,91)	1,4 (0,52-4,20)	1,5 (0,61-4,08)	1,6 (0,61-4,39)
FEVI ≤ 50	1,4 (0,94-2,24)	1,4 (0,87-2,34)	2,1 (0,86-2,99)	1,2 (0,86-1,92)	1,8 (0,98-2,81)	1,7 (0,71-1,90)	1,1 (0,75-1,91)	1,0 (0,65-1,90)
KILLIP > 2	1,0 (0,64-1,64)	1,0 (0,56-1,59)	1,2 (0,88-1,90)	1,2 (0,51-1,26)	1,1 (0,76-1,83)	1,2 (0,77-1,95)	1,2 (0,76-2,05)	1,1 (0,64-1,91)
Fibrilación ventricular	1,1 (0,52-2,54)	1,2 (0,53-2,93)	1,5 (0,83-2,94)	1,7 (0,94-3,35)	1,3 (0,65-2,96)	1,5 (0,69-3,32)	1,2 (0,52-3,15)	1,2 (0,52-3,22)
Asistolia	1,7 (0,21-14,41)	1,4 (0,17-11,99)	2,7 (0,63-11,44)	2,5 (0,59-11,20)	2,3 (0,29-19,64)	2,5 (0,30-21,43)	1,3 (0,16-11,2)	1,4 (0,16-11,87)
Biomarcadores enzimáticos								
CPK pico	1,1 (0,73-1,65)	1,3 (0,83-2,13)	1,3 (1,13-1,96)	1,4 (1,10-2,23)	1,1 (0,78-1,72)	1,0 (0,68-1,57)	1,2 (0,66-1,88)	1,3 (0,80-2,11)
CPK Mb pico	1,4 (0,87-2,55)	1,7 (0,98-3,17)	1,3 (1,09-2,16)	1,2 (1,02-2,35)	1,0 (0,65-1,68)	1,2 (0,76-2,05)	1,2 (0,66-1,16)	1,4 (0,76-2,59)
Troponina I pico	1,4 (0,91-2,19)	1,3 (1,02-2,61)	1,5 (1,05-2,24)	1,5 (1,07-2,30)	1,0 (0,68-1,52)	1,1 (0,74-1,72)	1,4 (0,87-2,25)	1,4 (0,91-2,42)

Odds ratio (OR) e intervalos de confianza del 95% (IC95%) para las complicaciones y extensión postinfarto, según franjas de riesgo cronobiológico de hora de inicio de infarto, tanto crudas (univariable) como ajustadas (multivariable) por edad ≥ 70 años, sexo, antecedentes personales de diabetes mellitus e hipertensión arterial tiempo de evolución del infarto > 120 minutos, arteria descendente anterior (DA) implicada en el infarto. FEVI: fracción eyección ventrículo izquierdo; Killip: clasificación Killip-Kimball; CK: creatina quinasa; CK MB: creatina quinasa isoenzima MB.

tanto en la incidencia de infarto de miocardio como en la efectividad de la ACTPp, con resultados más desfavorables en la franja horaria de 6-12 h, muestra la influencia de la cronobiología en el desarrollo de la cardiopatía isquémica aguda. La hora del día de infarto de miocardio es una variable determinante en la efectividad de las diferentes estrategias de revascularización miocárdica (angioplastia primaria vs. trombolisis) y pronóstico del infarto, tamaño del infarto y función ventricular, con implicaciones pronósticas determinantes en la calidad de vida del paciente. Este conocimiento inducirá el establecimiento de futuras líneas de investigación en las que se deberán tener en cuenta los fenómenos circadianos y su influencia en todos los niveles de la organización biológica.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener conflictos de interés en relación al presente artículo.

Financiación

Los autores declaran la no existencia de financiación externa del presente artículo.

Responsabilidades éticas

El Comité de Ética e Investigación Clínica del Hospital Clínico San Carlos de Madrid aprobó la realización del estudio.

Todos los autores han confirmado el mantenimiento de la confidencialidad y respeto de los derechos de los pacientes en el documento de responsabilidades del autor, acuerdo de publicación y cesión de derechos a EMERGENCIAS.

Artículo no encargado por el Comité Editorial y con revisión externa por pares

Bibliografía

- Barneto Valero MC, Garmendia Leiza JR, Ardura FJ, Casaseca de la Higuera JP, Andres de Llano JM, Corral TE. Relación entre infarto de miocardio y ritmo circadiano en pacientes atendidos por un servicio de emergencias prehospitalario. *Med Clin. (Barc)* 2012;139:515-21.
- Chen L, Yang G. Recent advances in circadian rhythms in cardiovascular system. *Front Pharmacol.* 2015;6:71.
- Culic V. Chronobiological rhythms of acute cardiovascular events and underlying mechanisms. *Int J Cardiol.* 2014;174:417-9.
- Durgan DJ, Puliniikunnill T, Villegas-Montoya C, Garvey ME, Frangogiannis NG, Michael LH, et al. Short communication: ischemia/reperfusion tolerance is time-of-day-dependent: mediation by the cardiomyocyte circadian clock. *Circ Res.* 2010;106:546-50.
- Fournier S, Taffe P, Radovanovic D, Von EE, Morawiec B, Stauffer JC, et al. Myocardial infarct size and mortality depend on the time of day—a large multicenter study. *PLoS One.* 2015;10:e0119157.
- Fournier S, Muller O. Circadian aspects of myocardial infarction among young STEMI patients. *Eur J Intern Med.* 2016;27:e5-e6.
- Kanth R, Ittaman S, Rezkalla S. Circadian patterns of ST elevation myocardial infarction in the new millennium. *Clin Med Res.* 2013;11:66-72.
- Leiza JR, de Llano JM, Messa JB, López CA, Fernández JA. New insights into the circadian rhythm of acute myocardial infarction in subgroups. *Chronobiol Int.* 2007;24:129-41.
- Seneviratna A, Lim GH, Devi A, Carvalho LP, Chua T, Koh TH, et al. Circadian Dependence of Infarct Size and Acute Heart Failure in ST Elevation Myocardial Infarction. *PLoS. One.* 2015;10:e0128526.
- Suarez-Barrientos A, Lopez-Romero P, Vivas D, Castro-Ferreira F, Nuñez-Gil I, Franco E, et al. Circadian variations of infarct size in acute myocardial infarction. *Heart.* 2011;97:970-6.
- Thrall G, Lane D, Carroll D, Lip GY. A systematic review of the prothrombotic effects of an acute change in posture: a possible mechanism underlying the morning excess in cardiovascular events? *Chest.* 2007;132:1337-47.
- Tsimakouridze EV, Alibhai FJ, Martino TA. Therapeutic applications of circadian rhythms for the cardiovascular system. *Front Pharmacol.* 2015;6:77.
- Barneto Valero MC, Garmendia Leiza J, Andrés de Llano JM, Corral TE, García de Buen JM, Blas de Blas AA. Moduladores cronobiológicos en la efectividad de la trombolisis prehospitalaria. *Emergencias.* 2013;25:52-62.
- Reisin LH, Pancheva N, Berman M, Khalameizer V, Jafary J, Yosefy C, et al. Circadian variation of the efficacy of thrombolytic therapy in acute myocardial infarction—isn't the time ripe for cardiovascular chronotherapy? *Angiology.* 2004;55:257-63.
- Cubeddu RJ, Palacios IF, Blankenship JC, Horvath SA, Xu K, Kovacic JC, et al. Outcome of patients with ST-segment elevation myocardial infarction undergoing primary percutaneous coronary intervention during on- versus off-hours (a Harmonizing Outcomes with Revascularization and Stents in Acute Myocardial Infarction [HORIZONS-AMI] trial substudy). *Am J Cardiol.* 2013;111:946-54.
- Fournier S, Eekhout E, Mangiacapra F, Trana C, Lauriers N, Beggah AT, et al. Circadian variations of ischemic burden among patients with myocardial infarction undergoing primary percutaneous coronary intervention. *Am Heart J.* 2012;163:208-13.
- Mahmoud KD, Nijsten MW, Wieringa WG, Ottervanger JP, Holmes DR, Jr., Hillege HL, et al. Independent association between symptom onset time and infarct size in patients with ST-elevation myocardial infarction undergoing primary percutaneous coronary intervention. *Chronobiol Int.* 2015;32:468-77.
- Garmendia-Leiza J, Lopez-Messa JB, Andres-de-Llano JM, Alberola-Lopez C, Ardura-Fernandez J. Diferencias en el ritmo circadiano del infarto de miocardio según su extensión electrocardiográfica. *Med Clin. (Barc)* 2004;123:641-6.
- Dominguez-Rodriguez A, Garcia-Gonzalez M, Abreu-Gonzalez P. Outcome of primary angioplasty for ST-segment elevation myocardial infarction during routine duty hours versus during off-hours. Results of a single-center in Spain. *Int J Cardiol.* 2007;119:227-9.
- Windecker S, Kolh P, Alfonso F, Collet JP, Cremer J, Falk V, et al. 2014 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization: The Task Force on Myocardial Revascularization of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS) Developed with the special contribution of the European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions (EAPCI). *Eur Heart J.* 2014;35:2541-619.
- Steg PG, James SK, Atar D, Badano LP, Blomstrom-Lundqvist C, Borger MA et al. ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation. *Eur Heart J.* 2012;33:2569-619.
- Mendis S, Thygesen K, Kuulasmaa K, Giampaoli S, Mahonen M, Ngu BK, et al. World Health Organization definition of myocardial infarction: 2008-09 revision. *Int J Epidemiol.* 2011;40:139-46.
- Pérez de PA, Fernández-Vázquez F, Cuellas-Ramón JC, Gibson CM. Angiografía conoraria: más allá de la anatomía coronaria. *Rev Esp Cardiol.* 2006;59:596-608.
- Gibson CM, Cannon CP, Daley WL, Dodge JT, Jr., Alexander B, Jr., Marble SJ, et al. TIMI frame count: a quantitative method of assessing coronary artery flow. *Circulation.* 1996;93:879-88.
- Gibson CM, Cannon CP, Murphy SA, Marble SJ, Barron HV, Braunwald E. Relationship of the TIMI myocardial perfusion grades, flow grades, frame count, and percutaneous coronary intervention to long-term outcomes after thrombolytic administration in acute myocardial infarction. *Circulation.* 2002;105:1909-13.
- Hamada S, Nishiue T, Nakamura S, Sugiura T, Kamihata H, Miyoshi H, et al. TIMI frame count immediately after primary coronary angioplasty as a predictor of functional recovery in patients with TIMI 3 reperfused acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol.* 2001;38:666-71.
- Ammirati E, Cristell N, Cianflone D, Vermi AC, Marenzi G, De MM, et al. Questing for circadian dependence in ST-segment-elevation acute myocardial infarction: a multicentric and multiethnic study. *Circ Res.* 2013;112:e110-e114.
- Graham MM, Ghali WA, Southern DA, Traboulsi M, Knudtson ML. Outcomes of after-hours versus regular working hours primary percutaneous coronary intervention for acute myocardial infarction. *BMJ Qual Saf.* 2011;20:60-7.
- Lairez O, Roncalli J, Carrie D, Elbaz M, Galinier M, Tauzin S, et al. Relationship between time of day, day of the week and in-hospital mortality in patients undergoing emergency percutaneous coronary intervention. *Arch Cardiovasc Dis.* 2009;102:811-20.
- Masuda T, Ogawa H, Miyao Y, Yu Q, Misumi I, Sakamoto T, et al. Circadian variation in fibrinolytic activity in patients with variant angina. *Br Heart J.* 1994;71:156-61.